

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨日本国特許庁  
公開特許公報

⑩特許出願公開  
昭53—59655

⑪Int. Cl.<sup>2</sup> 識別記号 ⑫日本分類 庁内整理番号 ⑬公開 昭和53年(1978)5月29日  
C 07 J 5/00 16 D 613 6347—44 発明の数 4  
A 61 K 31/57 A B E 30 H 22 5727—44 審査請求 未請求  
30 G 141.2 6617—44 (全17頁)

⑭新規コルチコイド、その製法及び該コルチコイドを含有する、抗炎症性有効作用を有する製薬学的製剤

⑮特 願 昭52—119401

⑯出 願 昭52(1977)10月4日

優先権主張 ⑰1976年10月4日⑱西ドイツ国(D E)⑲P 2645104.7

⑳発 明 者 クラウス・アンネン  
ドイツ連邦共和国ベルリン20ゼーゲフェルダー・シュトラッセ194

同 ヘンリー・ローレント  
ドイツ連邦共和国ベルリン28ア

ウグステ・ヴィクトリア・シュトラッセ16

㉑発 明 者 ヘルムート・ホーフマイスター  
ドイツ連邦共和国ベルリン28ヴァイスリンゲンシュトラッセ4  
㉒出 願 人 シェーリング・アクチエンゲゼルシャフト

ドイツ連邦共和国ベルリン65ミユレルストラッセ170/172およびベルクカーメン・ヴァルトシュトラッセ14

㉓代 理 人 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ 外1名  
最終頁に続く

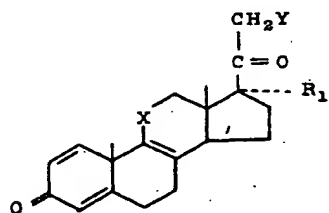
明 細 書

1 発明の名称

新規コルチコイド、その製法及び該コルチコイドを含有する、抗炎症性有効作用を有する製薬学的製剤

2 特許請求の範囲

1. 一般式:



(I)

[式中Xはβ-ヒドロキシメチレン基、β-フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yは弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又は炭素原子1～10個を有するアシルオキシ基を表わしかつR<sub>1</sub>は炭素原子1～10個を有するアシルオキシ基を表わす]の新規コルチコイド

2. 17α-アセトキシ-21-クロル-11β-ヒドロキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
3. 21-クロル-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
4. 17α-ブチルオキシ-21-クロル-11β-ヒドロキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
5. 21-クロル-11β-ヒドロキシ-17α-バレリルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
6. 17α-ヘキサノイルオキシ-11β,21-ジヒドロキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

7. 21-クロル-17 $\alpha$ -ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
8. 21-クロル-17 $\alpha$ -シクロヘキシルカルボニルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
9. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
10. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロル-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
11. 21-クロル-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第

(3)

の範囲第1項記載の新規コルチコイド

17. 17 $\alpha$ , 21-ジアセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
18. 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-バレリルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
19. 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
20. 11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
21. 21-ホルミルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4,

(5)

1項記載の新規コルチコイド

12. 17 $\alpha$ -ブチリルオキシ-21-クロル-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
13. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-フルオール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
14. 21-フルオール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
15. 21-フルオール-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
16. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロル-11 $\beta$ -フルオール-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求

(4)

8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

22. 21-アセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
23. 11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ , 21-ジプロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
24. 21-ブチリルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
25. 11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-21-バレリルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンで

(6)

ある特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

26. 21-ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
27. 21-ヘプタノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
28. 11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロビオニルオキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
29. 21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ブチリルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許

(7)

34. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
35. 21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
36. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
37. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
38. 17 $\alpha$ -アセトキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-

(8)

請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

30. 17 $\alpha$ -ブチリルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
31. 17 $\alpha$ -ブチリルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
32. 11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-プロビオニルオキシ-17 $\alpha$ -バレルイルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
33. 11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ , 21-ジバレルイルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

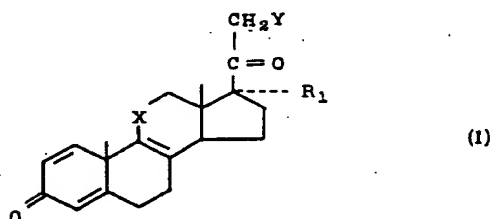
(9)

- 3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
39. 17 $\alpha$ , 21-ジプロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
40. 17 $\alpha$ -ブチリルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
41. 21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
42. 21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -フルオール-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド
43. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -フルオール-21-トリメチルアセトキシ-1, 4

、8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

44. 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-(2-ベンゾイルプロピオニルオキシ)-9 $\alpha$ -コロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンである特許請求の範囲第1項記載の新規コルチコイド

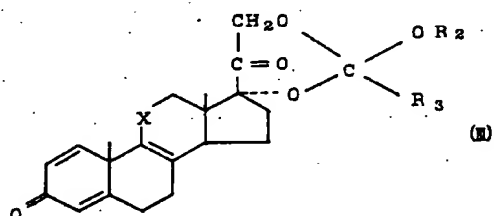
45. 一般式：



〔式中Xは $\beta$ -ヒドロキシメチレン基、 $\beta$ -フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yは弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わしかつ R<sub>1</sub> は炭素原子1~10個

(II)

〔式中Xは $\beta$ -ヒドロキシメチレン基、 $\beta$ -フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yはヒドロキシ基を表わしかつ R<sub>1</sub> は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わす〕のコルチコイドを製造するに当り、公知方法で、一般式：



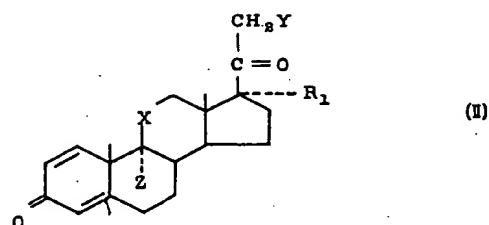
〔式中Xは前記のものゝ表わし、R<sub>2</sub> は炭素原子1~4個を含有するアルキル基を表わしかつ R<sub>3</sub> はアシルオキシ基 R<sub>1</sub> の炭化水素残基を表わす〕のオルトエステルを加水分解しかつ所望の場合には存在する $\beta$ -ヒドロキシメチレン基Xをカルボニル基に酸化することを特徴とする新規コルチコイドの製法

47. 一般式：

(III)

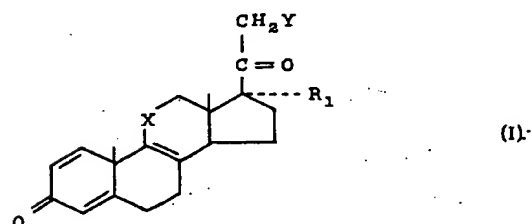
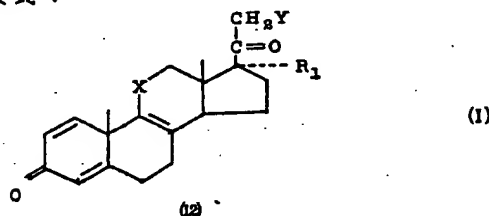
特開 昭53-59655 (4)

を有するアシルオキシ基を表わす〕のコルチコイドを製造するに当り、公知方法で、一般式：

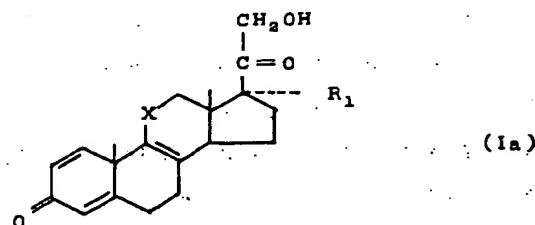


〔式中X、Y及び R<sub>1</sub> は前記のものゝ表わしかつ Z は塩素—又は臭素原子を表わす〕のコルチコイドからハロゲン化水素を脱離しかつ所望の場合には存在する $\beta$ -ヒドロキシメチレン基Xをカルボニル基に酸化することを特徴とする新規コルチコイドの製法

48. 一般式：



〔式中Xは $\beta$ -ヒドロキシメチレン基、 $\beta$ -フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yは弗素原子、塩素原子、炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わしかつ R<sub>1</sub> は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わす〕のコルチコイドを製造するに当り、公知方法で、一般式：

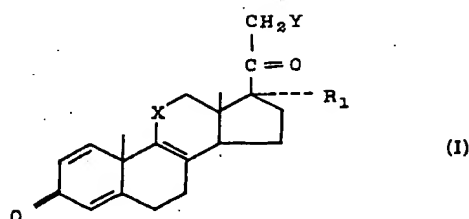


〔式中X及び R<sub>1</sub> は前記のものゝ表わす〕の

(IV)

コルチコイドの21-ヒドロキシ基をエステル化するかもしくは弗素又は塩素と交換しかつ所望の場合には存在する $\beta$ -ヒドロキシメチレン基Xをカルボニル基に酸化することを特徴とする新規コルチコイドの製法

46. 一般式:

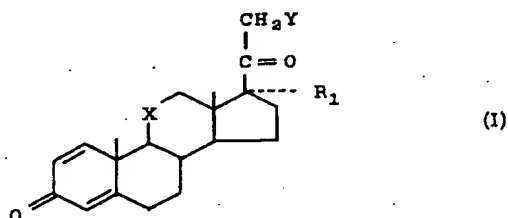


〔式中Xは $\beta$ -ヒドロキシメチレン基、 $\beta$ -フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yは弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わしかつR<sub>1</sub>は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わす〕のコルチコイドを含有する、抗炎症性有効作用を有する製薬学的製剤

(46)

る強力な抗炎症性有効作用を有しかつこれらのコルチコイドが極めて低い全身系副作用を惹起するに過ぎないことが判明した。

この新規コルチコイドは、一般式 I:



〔式中Xは $\beta$ -ヒドロキシメチレン基、 $\beta$ -フルオルメチレン基又はカルボニル基を表わし、Yは弗素原子、塩素原子、ヒドロキシ基又は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わしかつR<sub>1</sub>は炭素原子1~10個を有するアシルオキシ基を表わす〕を有する。

例えば、好適なアシルオキシ基R<sub>1</sub>及びYはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、パレリルオキシ基、ジメチルアセト

(47)

### 3 発明の詳細な説明

本発明は新規コルチコイド、その製法及び該作用物質を含有する製薬学的製剤に関する。

例えばベタメタゾン、ジフルオコルトロン又はフルオチニドのような低い全身系の副作用を有する局所的に極めて有効な周知のコルチコイドはステロイド骨格の6-及び/又は16-位で置換されている。それ故、その合成は非常に経費がかかり、これはコルチコイド合成に好適な出発物質を開発する際の高まる困難から見てかつコルチコイドを含有する医薬の特効性を損う高い作用物質コストを鑑みて問題である。

合成時に著しく簡単に製造することができる、6-及び16-位で未置換のコルチコイドでは、従来熱心に努力されたにもかかわらず、前記の化合物と同じ程度に良好な作用スペクトルを示す作用物質を見出すことはできなかった。

ところで、驚異的にも従来未公知の6-及び16-位で未置換のコルチコイドが局所適用の際に、市販の最も有効なコルチコイドを凌駕す

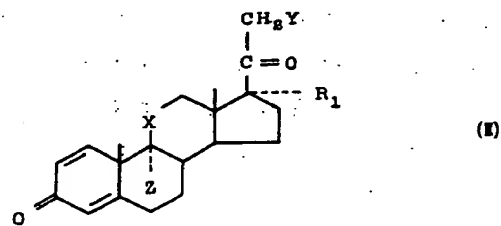
(48)

キシ基、トリメチルアセトキシ基、ヘキサノイルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、シクロヘキサノイルオキシ基、フェニルプロピオニルオキシ基、シンナモイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、スクシニルオキシ基、2-ベンゾイルオキシプロピオニルオキシ基又はアダマントイルカルボキシ基である。

特に優れているアシルオキシ基R<sub>1</sub>及びYは炭素原子1~6個を有するアルカノイルオキシ基及びベンゾイルオキシ基である。

この新規コルチコイドは公知方法で、

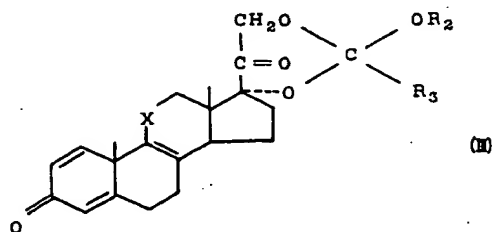
a). 一般式 II:



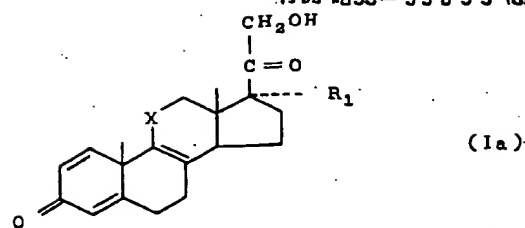
〔式中X、Y及びR<sub>1</sub>は前記のものを表わしか

(49)

つるは塩素一又は臭素原子を表わす]のコルチコイドからハロゲン化水素を脱離するか又は  
b) Yがヒドロキシ基を表わす一般式Iのコルチコイドを製造するには、一般式II:



[式中Xは前記のものを表わし、R<sub>2</sub>は炭素原子1~4個を含有するアルキル基を表わしかつR<sub>3</sub>はアシルオキシ基R<sub>1</sub>の炭化水素残基を表わす]のオルトエステルを加水分解するか又は  
c) Yが弗素原子、塩素原子又はアシルオキシ基を表わす一般式Iのコルチコイドを製造するに当り、一般式Ia:



[式中X及びR<sub>1</sub>は前記のものを表わす]のコルチコイドの21-ヒドロキシ基をエステル化するかもしくは弗素又は塩素と交換し、かつ所望の場合には存在するβ-ヒドロキシメチレン基Xをカルボニル基に酸化する方法により製造することができる。

本発明によるa)法は、米国特許第3845085号明細書に記載されている条件下に実施することができる。

例えばb)法を実施するには、米国特許第3152154号明細書及び西ドイツ国特許公開明細書第2340591号及び同第2055221号に記載されている反応条件が好適である。

(G)

c)法による21-ヒドロキシ基の弗素一又は塩素原子による交換は、米国特許第3721686号から周知である条件下に実施することができる。

21-ヒドロキシ基のエステル化及び場合により引続いて行なう11-ヒドロキシ基の酸化も同様に、例えば米国特許第3828083号に記載されている公知方法で実施する。

本発明によるコルチコイドは既に言及したように、局所投与する際に強力な抗炎症性有効作用を有し、但し全身系投与では極めて僅かに有効であるに過ぎない。

このコルチコイドの局所抗炎症性有効作用は公知の血管収縮試験法により確認することができる。志願被検者の背に2cm巾のテサフィルムを用いて20回重ねて貼付けることにより角質層を破壊し、それによつて顕著な充血を起こさしめる。

裂離範囲内の特徴的な広さ4cmの部分に軟膏調剤を投与する。作用物質を含まない軟膏基剤

を盲検値として使う。

未治療の皮膚の色価を100とし、裂離した皮膚のそれを0とする。相応して血管収縮状態の皮膚の皮膚色価を0~100で評価する。

次の表1には、種々の基本者及び種々の背部の試験から得られる平均値を記載する。この試験で、標準物質として、高度に有効な6α, 9α-ジフルオール-11β-ヒドロキシ-16α-メチル-21-パレリルオキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン (=ジフルオコルトロン-21-パレリアネート) を使用した。

この表から、本発明による化合物が顕著な稀釈でも優れた抗炎症性作用を有していることが明らかである。

表 1

血管収縮試験の結果

濃度 (%)	血管収縮	
	4時間後	8時間後
6α, 9α-ジフルオール-11β-ヒドロキシ-16α-メチル-21-パレリルオキシ-プレグナジエン-3, 20-ジオン	0.00001	33% 36%

(G)

II	17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	0.00001	30%	33%
III	17 $\alpha$ -アセトキシ-21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	0.00001	42%	42%
IV	21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	0.00001	47%	45%
V	17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	0.00001	52%	64%

本発明による化合物の全身系有効作用は公知のチモールリス試験により次のように測定した:

体重70~110gのSPFラットをエーテル麻酔処理下に副腎摘除する。その都度6匹で1試験群を構成し、各々3日間一定量の試験物質を経口投与する。4日目に動物を死亡せしめたがそれらの胸腺重量を測定する。対照動物を同様に処置するが、ベンジルベンゾエート/ヒマシ油混合物を試験物質なしに与える。得られる胸腺重量から常法で、50%-チモールリスが認められる試験物質量を測定する。

(4)

ルトロン-21-バレリアネートを使用した。

この試験で得られた結果を次の表2に記載する。

この結果は、本発明による化合物が極めて低い全身系副作用を有しているに過ぎないことを示している。

表 2

チモールリス試験及びアジュバント試験の結果

化合物	チモールリス ED <sub>50</sub> (mg/kg)	アジュバント試験 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
I 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -ジフルオール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-21-バレリルオキシ-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン	0.03	0.3
II 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	5.5	10
III 17 $\alpha$ -アセトキシ-21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	3.6	3.6
IV 21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	2.0	2.0
V 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロール-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1,4,8(9)-プレグナトリエン-3,20-ジオン	1.0	1.0

更に、全身系有効作用をアジュバント浮腫試験により次のように測定した:

体重130~150gのSPFラットに、炎症病巣を形成するために0.5%-ミコバクテリウム・ブチリクム(Mycobacterium butyricum)懸濁液(米國在会社 Difko から入手)0.1 mlを右後脚に注射する。注射前にラットの脚部容量を測定する。注射してから24時間後に脚部容量を再度測定して浮腫の程度を確定する。引続いて、ラットに経口的に異なる量の試験物質-ベンジルベンゾエート29%及びヒマシ油71%から成る混合物中に溶解-を投与する。更に24時間後に脚部容量を再度測定する。

対照動物を同様に処置するが、但し試験動物を含まないベンジルベンゾエート/ヒマシ油混合物を注射する。

得られた脚部容量から常法で、50%の脚部浮腫治癒を達成するのに必要である試験物質の量を測定する。

比較物質としてこの試験でもまたジフルオロ

(4)

新規化合物は、ガーレン式薬学で常用の基剤と組合せて接触性皮膚炎、種々の湿疹、神経皮膚症、紅皮症、火傷、外陰癢痒症、肛門癢痒症、酒皰、皮膚エリテマトーデス、乾癬、扁平紅色苔癬、疣状紅色苔癬及び類縁皮膚疾患の局所治療に好適である。

この医薬の製造は常法で、即ち作用物質を好適な添加物と共に例えば溶液、ローション、軟膏、クリーム又は硬膏のような所望の投与形に変換する。このように処方した医薬において、作用物質濃度は投与形に相応する。ローション及び軟膏では作用物質濃度0.001~1%を適用すると有利である。

更に、該新規化合物は場合により常用の基剤及び補助剤と組合せて吸入剤の製造にも好適であり、これは呼吸道のアレルギー性疾患の治療に使用することができる。

次に本発明方法を実施例につき詳説する。

例 1

a) ベンゼンにより2回真空中で濃縮乾固した



ビリジントシレート 500 ml にベンゼン 500 ml 及びジオキサン 200 ml 中で 9 $\alpha$ -クロルブレドニゾン 5 g を加える。浴温 130℃ で溶剤 50 ml を留去させかつオルト蟻酸トリエチルエステル 6 ml を添加する。2.5 時間で残りのベンゼンを留去しかつビリジン 2.4 ml の添加後に真空中で濃縮する。17 $\alpha$ , 21-(1-エトキシエチリデン-ジオキシ)-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオンを黄色の油状エピマー混合物として単離する。

b) このようにして得られた油状物のメタノール 150 ml 中の溶液を 0.1 N-酢酸 5.4 ml 及び 0.1 モル酢酸ナトリウム水溶液 6 ml からの混合物と還流させる。乾固するまで濃縮し、水上に加えかつ塩化メチレンで抽出する。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させかつ真空中で蒸発濃縮する。粗収量: 17 $\alpha$ -アセトキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン 9.5 g。

(7)

濃縮する。粗収量 1.5 g。これを珪酸ゲル 150 g でヘキサノール/酢酸エステル傾斜法(酢酸エステル 0~50%)によりクロマトグラフィー処理する。収量: 17 $\alpha$ -アセトキシ-21-クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン 400 mg。融点 207℃

## 例 2

a) 例 1 と同様に製造したビリジン 50 ml 中の粗製 9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン 5 g を塩化トリチウム 6 g と一晩室温で撹拌する。氷水沈殿後に塩化メチレンで抽出し、抽出物を水で洗浄しかつ硫酸ナトリウム上で乾燥後に真空中で濃縮する。粗収量: 6.4 g。これを珪酸ゲル 640 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法(アセトン 0~15%)により精製する。収量: 9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-21-トリヒドロキシ-1, 4-プレグナ

(8)

c) ビリジン 100 ml 中の前記粗製生成物 5 g に 0℃ で塩化メタンスルホン酸 10 ml を滴加しかつ 1 時間撹拌する。氷水で沈殿させかつ塩化メチレンで抽出した後で有機相を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させかつ真空中で濃縮する。粗収量: 5.89 g。これを珪酸ゲル 580 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法(アセトン 0~10%)でクロマトグラフィー処理する。収量: 17 $\alpha$ -アセトキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メシルオキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン 5.89 g。融点 213℃。

d) ヘキサメチルリン酸トリアミド 80 ml 中の 17 $\alpha$ -アセトキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-メシルオキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン 2 g を塩化リチウム 12 g と 4.5 時間浴温 85℃ で撹拌する。氷水/食塩一沈殿後に濾取し、残渣を水で洗浄し、塩化メチレン中に取りかつ再度洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥させかつ真空中で

(9)

プレグナジエン-3, 20-ジオン 4.2 g。融点 165~167℃

b) ヘキサメチルリン酸トリアミド 40 ml 中の 9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-21-トリヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン 2 g を塩化リチウム 8 g と 6 時間浴温 85℃ で撹拌する。氷水沈殿後に濾過し、残渣を水で洗浄しかつこれを塩化メチレン中に取り。この有機溶液を硫酸ナトリウム上で乾燥させかつ真空中で濃縮する。粗収量: 1.4 g。これを珪酸ゲル 140 g でヘキサノール/酢酸エステル傾斜法(酢酸エステル 0~50%)により精製する。収量: 21-クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン 500 mg。

## 例 3

a) ビリジン 100 ml 中の 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナ

(10)

リエン-3, 20-ジオン 10 g を無水酪酸 50 ml と室温で2時間攪拌する。氷水に加え、濾過しかつ洗浄した残渣を塩化メチレン中に取り。有機溶液を洗いかつ乾燥した後、真空中で蒸発濃縮する。粗収量: 12.1 g。これをアセトン/ヘキサンから再結晶させ、21-ブチルオキシ-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 8.9 g を取得する。

b) 無水テトラヒドロフラン 80 ml 中の沃化銅 (I) 3 g の懸濁液にエーテル中のメチルリチウムの 5% 溶液 12.5 ml を 0℃ でアルゴン化に添加する。黄色混合物を -30℃ に冷却しかつ無水テトラヒドロフラン 50 ml 中の 21-ブチルオキシ-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 2.8 g の溶液を加える。この温度で 3~4 時間攪拌しかつ過剰の反応成分を塩化アンモニウム水溶液で破壊する。塩化メチレンで抽出後に有機溶液を洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させかつ

例 3

トリエン-3, 20-ジオン 1.5 g を塩化リチウム 5 g と浴温 70℃ で 4 時間攪拌する。氷水上に加え、濾過しかつ洗浄残渣を塩化メチレン中に取り。有機溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させかつ真空中で濃縮する。粗収量: 1.3 g。これを珪酸ゲル 140 g でヘキサン/酢酸エステル傾斜法 (酢酸エステル 0~50%) を用いて清浄化する。収量: 17 $\alpha$ -ブチルオキシ-21-クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 720 mg。



真空中で蒸発濃縮する。粗収量: 17 $\alpha$ -ブチルオキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 2.5 g。

c) ピリジン 25 ml 中の粗製 17 $\alpha$ -ブチルオキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8(9)-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 2.5 g を塩化トシル 3 g と室温で一晩攪拌する。氷水沈殿後に塩化メチレンで抽出し、抽出物を水で洗浄しかつ硫酸ナトリウム上で乾燥後に真空中で濃縮する。粗収量: 2.3 g。これを珪酸ゲル 250 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法 (アセトン 0~15%) を用いて精製する。収量: 17 $\alpha$ -ブチルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トシルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 1.5 g。

d) ヘキサメチルリン酸トリアミド 30 ml 中の 17 $\alpha$ -ブチルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トシルオキシ-1, 4, 8-ブレグナ

例 4

## 例 4

a) 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 10 g を例 3 と同様に  $n$ -無水バレリアン酸と反応させて 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ジヒドロキシ-21-バレリルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオンに変換する。粗収量: 11.5 g。これをアセトン/ヘキサンから再結晶させる。収量: 8.2 g。

b) 例 3 b) と同様に、11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -ジヒドロキシ-21-バレリルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン 5 g をリチウムジメチル銅塩により 11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-17 $\alpha$ -バレリルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオンに変換する。粗収量: 3.5 g。

c) 前記の粗製物 3.5 g を例 3 c) と同様にして 11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -バレリルオキシ-21-トシルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオンに変換する。

粗収量：3.2g。これを珪酸ゲル360gで塩化メチレン／アセトン－傾斜法（アセトン0～15%）によりクロマトグラフィー処理を行なう。収量：11β-ヒドロキシ-21-トリシロオキシ-17α-バレリルオキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン1.9g

- d) 前記のトリレート1.9gを例3d)と同様にして塩化リチウムにより相応する21-クロル化合物に変換する。粗収量：1.8g。これを珪酸ゲル200gでヘキサノ酢酸エステル－傾斜法（酢酸エステル0～50%）で精製する。収量：21-クロル-11β-ヒドロキシ-17α-バレリルオキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン1.1g

#### 例 5

- a) 例3と同様に、11β, 17α, 21-トリヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン12gを無水刀ブロン

(35)

を行なう。収量：17α-ヘキサノイルオキシ-11β-ヒドロキシ-21-トリシロオキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン3.9g

- d) 例3d)と同様にして、前記のトリレート3.9gを塩化リチウムと反応させる。粗収量：3.2g。これを珪酸ゲル250gでヘキサノ酢酸エステル－傾斜法（酢酸エステル0～50%）により精製する。収量：21-クロル-17α-ヘキサノイルオキシ-11β-ヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン2.3g

#### 例 6

- a) ピリジン240ml中の11β, 17α, 21-トリヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン12.9gをシクロヘキサノカルボン酸1.85g及びN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド12.3gと20時間室温で攪拌する。氷水沈澱及び常法の後処理後、珪酸ゲル15.8gで塩化メチレン／

(37)

酸と反応させる。21-ヘキサノイルオキシ-11β, 17α-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン14.1gを単離し、これをアセトン／ヘキサンから再結晶させる。収量：1.1g

- b) 21-ヘキサノイルオキシ-11β, 17α-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン8gを例3b)と同様にしてリチウムジメチル銅酸塩により17α-ヘキサノイルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオンに変換する。粗収量：6.5g

- c) 例c)と同様にして、前記の粗製物6.5gを17α-ヘキサノイルオキシ-11β-ヒドロキシ-21-トリシロオキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオンに変換する。粗収量：5.9g。これを珪酸ゲル600gで塩化メチレン／アセトン－傾斜法（アセトン0～15%）でクロマトグラフィー処理

(36)

アセトン－傾斜法（アセトン0～10%）により精製する。21-シクロヘキシルカルボニルオキシ-11β, 17α-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン8.2gが得られる。

- b) 21-シクロヘキシルカルボニルオキシ-11β, 17α-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオン7gを例3b)と同様にしてリチウムジメチル銅酸塩により17α-シクロヘキシルカルボニルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオンに変換する。粗収量：5.5g

- c) 前記の粗製物5.5gを例3c)と同様にして17α-シクロヘキシルカルボニルオキシ-11β-ヒドロキシ-21-トリシロオキシ-1,4,8-ブレンナトリエン-3,20-ジオンに変換する。粗収量：4.8g。これを珪酸ゲル500gで塩化メチレン／アセトン－傾斜法（アセトン0～15%）によりク

(38)

ロマトグラフィー処理に供する。収量：17  
α-シクロヘキシルカルボニルオキシ-11  
β-ヒドロキシ-21-トシルオキシ-1,  
4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオ  
ン2.9g

- d) 前記のトシルート2.8gを例3d)と同様  
にして塩化リチウムと反応させる。粗収量：  
2.3g。これを珪酸ゲル250gでヘキサン  
/酢酸エステル-傾斜法(酢酸エステル0~  
50%)により精製する。収量：21-クロ  
ル-17α-シクロヘキシルカルボニルオキ  
シ-11β-ヒドロキシ-1,4,8-プレ  
グナトリエン-3,20-ジオン1.2g

## 例 7

- a) 17α-ブチルオキシ-9α-クロル-  
11β-21-ジヒドロキシ-1,4-プレ  
グナジエン-3,20-ジオンの製造をオル  
ト安息香酸トリエチルエステルの使用下に例  
1a~b)と同様に行なう。

- b) ビリジン70ml中の粗製17α-ベンゾイ

(39)

ビリジン6.11ml及び塩化メチレン67.5ml  
から成る0℃に冷却した混合物に三酸化クロ  
ム3.34gを少量ずつ加える。室温で15分  
間攪拌しかつ再度0℃に冷却する。この溶液  
に塩化メチレン56ml中の粗製17α-ベン  
ゾイルオキシ-21-クロル-11β-ヒド  
ロキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3  
,20-ジオン2.6gを滴加しかつ室温で  
3.5時間攪拌する。引続いて濾過し、残渣を  
塩化メチレンで数回処理しかつ合した有機相  
を水で洗浄する。硫酸ナトリウム上で乾燥後  
、真空中で蒸発濃縮する。粗収量：3.9g。  
これを珪酸ゲル300gで塩化メチレン/ア  
セトン-傾斜法(アセトン0~10%)によ  
りクロマトグラフィー処理する。収量：17  
α-ベンゾイルオキシ-21-クロル-1,  
4,8-プレグナトリエン-3,11,20-  
トリオン1.13g；融点213℃

## 例 9

例8と同様にして、21-クロル-11β-

(41)

ルオキシ-9α-クロル-11β,21-ジ  
ヒドロキシ-1,4-プレグナジエン-3,  
20-ジオン7gを塩化トシル8gと例2a)  
と同様にして反応させる。粗収量：8.9g。  
これを珪酸ゲル900gで塩化メチレン/ア  
セトン-傾斜法(アセトン0~15%)によ  
り精製する。収量：17α-ベンゾイルオキ  
シ-9α-クロル-11β-ヒドロキシ-  
21-トシルオキシ-1,4-プレグナジエ  
ン-3,20-ジオン5.1g

- c) 前記のトシルート4gを例2b)と同様に  
塩化リチウムと反応させる。粗収量3.1g。  
これを珪酸ゲル350gでヘキサン/酢酸エ  
ステル-傾斜法(酢酸エステル0~50%)  
によりクロマトグラフィー処理に供する。収  
量：17α-ベンゾイルオキシ-21-クロ  
ル-11β-ヒドロキシ-1,4,8-プレ  
グナジエン-3,20-ジオン2.4g；融点  
196℃(分解)

## 例 8

(40)

ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1  
,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオ  
ン1.4gを酸化する。常法で後処理及びクロマ  
トグラフィー処理をした後で21-クロル-  
17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プ  
レグナトリエン-3,11,20-トリオン  
1.26gが単離される。

## 例 10

17α-ブチルオキシ-21-クロル-  
11β-ヒドロキシ-1,4,8-プレグナト  
リエン-3,20-ジオン1.1gを例8と同様  
に酸化する。17α-ブチルオキシ-21-  
クロル-1,4,8-プレグナトリエン-3,11,  
20-トリオン8.5gが得られる。

## 例 11

a) HMPT 50ml中の17α-ベンゾイルオキシ  
-9α-クロル-11β,21-ジヒドロキ  
シ-1,4-プレグナジエン-3,20-ジ  
オン2.5gを塩化リチウム2.5gと浴温80  
℃で3時間攪拌する。常法の後処理後、17α

(42)

ーベンゾイルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン2.2gが粗製生成物として分離される。

b) ビリジン4.4ml中の前記の粗製生成物2.2gに塩化メタレスルホン酸4.4mlを少量ずつ加えかつこの温度で10分間後攪拌する。氷水沈澱及び常法の後処理により粗製生成物2.2gが得られ、これを珪酸ゲル250gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~15%)により精製する。収量: 泡状物質として17α-ベンゾイルオキシ-11β-ヒドロキシ-21-メシルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.3g

c) ジメチルホルムアミド40ml中の前記メシレート1.2gを弗化水素カリウム3.8gと窒素下に浴温110℃で72時間攪拌する。氷水沈澱及び常法の後処理により油状物1.8gが得られ、これは珪酸ゲル135gで塩化メ

(43)

量: 11β, 21-ジヒドロキシ-17α-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン10.8g

c) 粗製11β, 21-ジヒドロキシ-17α-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン10gを例3c)と同様に11β-ヒドロキシ-17α-プロビオニルオキシ-21-トシルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオンに変換する。収量: 7.2g

d) ジメチルホルムアミド中の前記のトシレート7gを例11と同様に弗化カリウムと反応させかつ精製する。収量: 21-フルオール-11β-ヒドロキシ-17α-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.2g。融点238℃

## 例13

21-フルオール-11β-ヒドロキシ-17α-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン700mgを例8

(45)

チレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~8%)により精製する。収量: 17α-ベンゾイルオキシ-21-フルオール-11β-ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン214mg

## 例12

a) ビリジン75ml中の11β, 17α, 21-トリヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン15gを例3と同様に無水プロピオン酸40mlと反応させる。粗収量: 16.2g。これはアセトン/ヘキサンから11β, 17α-ジヒドロキシ-21-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン13.4gを形成する。

b) 例3b)と同様に、11β, 17α-ジヒドロキシ-21-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン12gを銅酸リチウムにより相応する17α-アシルオキシ-化合物に変換する。粗収

(44)

と同様に酸化する。収量: 21-フルオール-17α-プロビオニルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 11, 20-トリオン530mg

## 例14

a) 例1と同様に、9α-クロル-11β-フルオール-17α, 21-ジヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン8gをオルト安息香酸トリエチルエステルと反応させて17α-ベンゾイルオキシ-9α-クロル-11β-フルオール-21-ヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン11.1gに変換する。

b) ヘキサメチルリン酸トリアミド100ml中の塩化チオニル13mlの溶液を0℃で30分間攪拌する。その後、17α-ベンゾイルオキシ-9α-クロル-11β-フルオール-21-ヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン8gを添加しかつ0℃で5.5時間更に攪拌する。氷水沈澱処理を行ないかつ

(46)

常法で後処理した後で粗製生成物 9.6 g を単離する。これを珪酸ゲル 900 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法 (アセトン 0~15%) で精製する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ , 21-ジクロル-11 $\beta$ -フルオル-1, 4-ブレッグナジエン-3, 20-ジオン 4.5 g

- c) ヘキサメチルリン酸トリアミド 70 ml 中の 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ , 21-ジクロル-11 $\beta$ -フルオル-1, 4-ブレッグナジエン-3, 20-ジオン 3.5 g の溶液を塩化リチウム 3.5 g と浴温 40~50℃ で 17 時間攪拌する。氷水沈澱処理及び常法の後処理の後、粗製生成物 7.5 g を単離し、これを珪酸ゲル 1.2 kg でヘキサン/酢酸エステル傾斜法 (酢酸エステル 0~40%) で精製する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-クロル-11 $\beta$ -フルオル-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 1.5 g; 融点 163℃ (分解)

(47)

粗製 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 2.5 g をビリジン 25 ml 及び無水 n-バレリアン酸 12 ml 中で室温で一晩攪拌する。通常の後処理後、粗製生成物を珪酸ゲル 500 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法 (アセトン 0~12%) により精製する。収量: 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-バレルルオキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 1.1 g

## 例 17

例 16 と同様、ビリジン 25 ml 中の粗製 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 2.1 g をトリメチルアセトアンヒドリド 12 ml と反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル 400 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法 (アセトン 0~12%) により精製する。17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-ブレッグナ

(49)

## 例 15

- a) 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 10 g を例 1 と同様にオルト酢酸トリエチルエステル及び引続く加水分解により 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 18.5 g に変換する。
- b) ビリジン 6 ml 中の 17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 1 g を無水酢酸 3 ml と室温で 1 時間攪拌する。常法で後処理後、粗製生成物 0.9 g を単離し、これを珪酸ゲル 100 g で塩化メチレン/アセトン傾斜法 (アセトン 0~12%) により精製する。収量: 17 $\alpha$ , 21-ジアセトキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 420 g; 融点 220℃

## 例 16

(48)

リエン-3, 20-ジオン 850 mg が単離する。

## 例 18

11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-トリヒドロキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 20 g を例 15 と同様にオルトプロピオン酸トリエチルエステルと反応させがつ引続いて加水分解する。粗製生成物 5 g を珪酸ゲル 600 g でヘキサン/酢酸エステル傾斜法 (酢酸エステル 0~100%) により精製する。収量: 11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 21 g; 融点 216℃

## 例 19

精製した 11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-17 $\alpha$ -プロピオニルオキシ-1, 4, 8-ブレッグナトリエン-3, 20-ジオン 1.2 g を蟻酸 10 ml と室温で 24 時間攪拌する。氷水沈澱後、濾過し、残渣を塩化メチレン中に溶解しかつ溶液を炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄して中性

(50)

にする。乾燥後、濃縮しかつ21-ホルミルオキシ-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン4.15mgが単離する。

## 例20

粗製11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン700mgを例15と同様に無水酢酸と反応させる。粗製生成物700mgを単離し、これを珪酸ゲル800gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により精製する。収量:21-アセトキシ-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン385mg;融点213℃

## 例21

ビリジン9ml中の11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.5gを無水プロピオン酸5mlと室温で1時間反応さ

(51)

例16と同様に、ビリジン15ml中の11β,21-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.3g無水n-バレリアン酸8mlと反応させる。粗収量:2.5gを珪酸ゲル200gで傾斜液塩化メチレン/アセトン(アセトン0~12%)で精製する。11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-21-バレリルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン535mgを単離する。融点147℃

## 例24

ビリジン30ml中の11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.6gを室温で無水力ブロン酸1.5mlと1.5時間攪拌する。水水沈殿及び通常の後処理後に粗製生成物3.1gを単離し、これを珪酸ゲル300gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理す

(53)

せる。通常の後処理後、粗収量は1.4gであり、これを珪酸ゲル180gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。11β-ヒドロキシ-17α,21-ジプロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン620mgが単離する。融点191℃

## 例22

ビリジン12ml中の11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.1gを無水酪酸6mlと一晚室温で攪拌する。通常の後処理後に得られた粗製生成物を珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)で精製する。収量:21-ブチリルオキシ-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン510mg;融点163℃

## 例23

(52)

る。収量:21-ヘキサノイルオキシ-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.23g;融点162℃

## 例25

粗製11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン1.5gをビリジン15ml及び無水エナント酸10ml中で一晚室温で攪拌する。通常の後処理後、過剰のエナント酸を水蒸気蒸留により除去する。粗製生成物を珪酸ゲル300gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。21-ヘプタノイルオキシ-11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナトリエン-3,20-ジオン680mgを単離する。

## 例26

粗製11β,21-ジヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-1,4,8-プレグナト

(54)

リエン-3, 20-ジオン1.9gを例17と同様にトリメチルアセトアヒドリドと反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル400gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。収量: 11β-ヒドロキシ-17α-プロピオニルオキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン620mg

## 例 27

粗製17α-ブチリルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.4gを例15と同様に無水酢酸と反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル250gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。21-アセトキシ-17α-ブチリルオキシ-11β-ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン785mgが得られる。

(55)

シ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン410mgを単離する。

## 例 30

例21と同様に、粗製11β, 21-ジヒドロキシ-17α-バネリルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.1gを無水プロピオン酸と反応させかつ粗製生成物を珪酸ゲル180gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により精製する。11β-ヒドロキシ-17α, 21-ジバネリルオキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン490mgが得られる。

## 例 32

ヘキサメチルリン酸トリアミド80ml中の17α-ベンゾイルオキシ-9α-クロル-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン4gを塩化リチウム4gと80℃で3.5時間攪拌する。氷水に溶及及び通常の後処理後、粗製生成物3.2gが得られ、このうちの2.2gを珪酸ゲル250gで塩化メ

(57)

## 例 28

17α-ブチリルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.2gを例26と同様にトリメチルアセトアヒドリドと反応させる。精製は珪酸ゲル200gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により行なう。収量: 17α-ブチリルオキシ-11β-ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン345mg

## 例 29

例24と同様に、17α-ブチリルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン900mgを無水カブロン酸と反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル150gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理しかつ17α-ブチリルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-11β-ヒドロキ

(56)

チレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~20%)によりクロマトグラフィー処理する。収量: 17α-ベンゾイルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン630mg; 融点198℃(分解)

## 例 33

粗製17α-ベンゾイルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1gを例15と同様にアセチル化しかつ粗製生成物を珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により精製する。収量: 21-アセトキシ-17α-ベンゾイルオキシ-11β-ヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン672mg; 融点21.5℃

## 例 34

例13と同様に、粗製17α-ベンゾイルオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-プレグナトリエン-3, 20-ジオン1.2

(58)



をトリメチルアセトアンヒドリドと反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル180gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により精製する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン743mg; 融点135℃

## 例35

粗製17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン1.3gを例24と同様に無水カブロン酸と反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン790mgを単離する。

## 例36

例8の条件下に17 $\alpha$ -アセトキシ-11 $\beta$

(59)

17 $\alpha$ -ブチルオキシ-21-ヘキサノイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン900mgを例8と同様に酸化する。粗製生成物を珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。17 $\alpha$ -ブチルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 11, 20-トリオン715mgを単離する。

## 例39

21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン1gを例8と同様に酸化する。珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により精製した後で、21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 11, 20-トリオン840mgを単離し、これをアセトン/ヘキサンから再結晶させる。融点249℃(分解)

(61)

-ヒドロキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン700mgを酸化する。粗製生成物を珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィー処理する。17 $\alpha$ -アセトキシ-21-トリメチルアセトキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 11, 20-トリオン384mgが得られる。

## 例37

例8と同様に、11 $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ , 21-プロピオニルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン850mgを三酸化クロムで酸化する。粗製生成物の精製は珪酸ゲル120gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)により行なう。収量: 17 $\alpha$ , 21-ジプロピオニルオキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 11, 20-トリオン565mg

## 例38

(60)

## 例40

a) 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ -クロル-フルオール-21-ヒドロキシ-1, 4-ブレグナジエン-3, 20-ジオン5gを例15と同様に無水酢酸と反応させる。粗製生成物を珪酸ゲル500gでヘキサン/酢酸エステル-傾斜法(酢酸エステル0~40%)により精製する。21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -フルオール-1, 4-ブレグナジエン-3, 20-ジオン4.9gを単離する。

b) 前記のアセテート700mgをヘキサメチリン酸トリアミド14ml中で塩化リチウム700mgと浴温40~50℃で17時間攪拌する。氷水沈殿及び通常の後処理後に、粗製生成物750mgを単離し、これを珪酸ゲル120gでヘキサン/酢酸エステル-傾斜法(酢酸エステル0~40%)により精製する。収量: 21-アセトキシ-17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -フルオール-1, 4, 8

(62)

-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン370  
mg; 融点236°C (分解)

## 例41

a) 例17と同様に、17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -フルオール-1, 4-ブレグナジエン-3, 20-ジオン2gをトリメチルアセトアンヒドリドと反応させる。粗製生成物の精製は珪酸ゲル250gでヘキサン/酢酸エステル-傾斜法(酢酸エステル0~40%)により行なう。17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -フルオール-21-トリメチルアセトキシ-1, 4-ブレグナジエン-3, 20-ジオン1.72gを単離する。

b) トリメチルアセテート1.5gを例40と同様に塩化リチウムにより処理しかつ粗製生成物を珪酸ゲル180gでヘキサン/酢酸エステル-傾斜法(酢酸エステル0~40%)により精製する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-11 $\beta$ -フルオール-21-トリメチル

(63)

粗製生成物3.2gを単離し、これを珪酸ゲル300gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~12%)によりクロマトグラフィ-処理する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-(2-ベンゾイルプロピオニルオキシ)-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン831mg; 融点203.5°C

アセトキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン780mg

## 例42

a) ビリジン150ml中の17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ , 21-ジヒドロキシ-1, 4-ブレグナジエン-3, 20-ジオン10gを $\beta$ -ベンゾイルプロピオン酸14.2g及びジシクロヘキシルカルボジイミド6.85gと共に144時間室温で攪拌する。通常の後処理後、粗製生成物を珪酸ゲル23gで塩化メチレン/アセトン-傾斜法(アセトン0~20%)により精製する。収量: 17 $\alpha$ -ベンゾイルオキシ-21-(2-ベンゾイルプロピオニルオキシ)-9 $\alpha$ -クロル-11 $\beta$ -ヒドロキシ-1, 4, 8-ブレグナトリエン-3, 20-ジオン3.7g; 融点199°C

b) ヘキサメチルリン酸トリアミド74ml中の前記の化合物3.7gを塩化リチウム3.7gと80°Cで6.5時間攪拌する。通常の後処理後

(64)

## 第1頁の続き

⑦発明者 ルードルフ・ヴィーヒェルト  
ドイツ連邦共和国ベルリン39ペ  
ツツオーヴェル・シュトラセ  
8アー  
同 ハンス・ヴェント  
ドイツ連邦共和国ベルリン38カ  
イゼルシュトゥールシュトラセ27  
同 ヨアヒム・フリートリツヒ・カ  
ツプ  
ドイツ連邦共和国ベルリン37リ  
マシュトラセ27

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデル

(ほか1名)